

生物素的生产应用及特殊功能

陈 宏^{1,2}, 张克英^{1,2*}, 陈代文^{1,2}

(1. 四川农业大学 动物营养研究所, 四川 雅安 625014; 2. 教育部动物抗病营养重点实验室, 四川 雅安 625014)

摘 要: 生物素作为一种新型饲料添加剂, 越来越被人们关注。近几十年来对生物素的研究发现, 其作为羧化、脱羧和脱氢反应酶系的辅助因子, 在碳水化合物、脂类、蛋白质和核酸的代谢过程中必不可少。愈来愈多的研究表明生物素除了可以提高生产性能外还具有其他一些特殊功能。文章就其在生产中的作用和特殊功能作一概述。

关键词: 生物素; 生产应用; 特殊功能

中图分类号: S816.79; Q563.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0084(2008)09-0009-04

生物素最初被称作维生素 H, 属于水溶性 B 族维生素家族。生物素的结构早在 20 世纪 40 年代就已明确。生物素分子式为 $C_{10}H_{16}O_3N_2S$, 由咪唑酮环和一个带戊酸的四氢噻吩环结合而成, 为含硫的单羧酸。从 1946 年 Cunha 等首次报道了猪的生物素缺乏症以来, 随着对猪选育水平的不断提高及工厂化养猪的普及, 营养学家们对生物素的作用进行了广泛深入的研究。

1 生物素在生产中的应用

1.1 添加生物素可明显改善繁殖性能

添加生物素可改善每窝产仔数、断奶仔猪数、窝断奶体重、发情周期等^[1]。生物素缺乏时, 母猪经常表现为繁殖性能损害, 添加生物素后, 繁殖性能将得到恢复, 而且圈养母猪的妊娠率、断奶到下一次发情间隔和窝重都得到改善。据报道, 在妊娠母猪饲料中添加生物素, 可以提高初产母猪的总产仔数、活产仔数、初生窝重及断奶窝重。种鸡饲料中添加生物素 $100\sim 150\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可提高产蛋率和饲料报酬, 并降低破蛋率。种鸡饲料中含生物素 $100\sim 200\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可维持种蛋正常孵化率^[2]。在饲料生物素缺乏对金仓鼠繁殖、发育的毒性研究中, 发现母体饲料生物素缺乏对母体本身没有大的损害, 但却会导致胚胎畸形、死亡从而影响繁殖性能。

1.2 添加生物素可提高日增重和饲料利用率

在大麦-小麦-豆粕基础饲料中添加生物素 $500\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 结果表明能提高猪饲料转化率和屠宰胴体的等级。断奶仔猪小麦饲料中添加生物素 $100\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 提高了日增重和饲料利用率^[3]。在长白×大白杂交猪 35 kg 至 160 kg 的育肥后期, 玉米豆粕型基础饲料中生物素处理组平均日增重显著高于对照组 ($P<0.05$), 肉品质提高^[4]。于会民等研究表明, 随着生物素添加水平的提高, 肉鸡饲料转化率有改善的趋势^[5]。

1.3 添加生物素可提高乳产品产量

Zimmerly 等在牛日粮中添加生物素 0、10 和 $20\ \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 在 100 个产奶日的平均产奶量分别为 36.9, 38.3 和 $39.8\ \text{kg}\cdot\text{d}^{-1}$, 研究者认为, 奶产量的提高不是由于蹄的健康状况引起的, 而是因为生物素对代谢过程产生了影响^[6]。Enjalbert 等研究发现经产奶牛日粮中添加生物素可以显著提高泌乳第 2~6 周的乳产量^[7]。泌乳 Chios 母羊, 无论是试验前期还是试验后期, 随着日粮中生物素含量的提高, 其乳产量、乳脂、乳蛋白、乳糖和灰分均呈线性增加 ($P<0.012$)^[8]。

1.4 日粮中添加生物素能显著改善腿、蹄部的健康状况

玉米-豆粕型饲料中添加生物素, 尤其在后期添加生物素 $0.15\sim 4.30\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时, 能够有效地预防肉鸡腿病的发生^[9]。生物素可减少大多数奶牛蹄病的发病率。在对跛行绵羊 12 个月的研究观察中发

收稿日期: 2008-03-11

作者简介: 陈宏(1967-), 女, 四川三台人, 博士, 主要从事动物营养与免疫研究。

* 通讯作者

现,添加生物素可以改善绵羊蹄部健康状况,减少跛行羊发病率^[10]。

2 生物素的特殊功能

生物素主要作为羧化酶的辅酶,还可以调节基因表达,在机体的系统进程如发育和免疫中起着更广泛的作用^[11-12]。

2.1 生物素的药理作用

2.1.1 降低血糖浓度

葡萄糖激酶是调节肝脏摄入葡萄糖的关键酶。缺乏生物素的小鼠葡萄糖耐量试验曲线、肝脏葡萄糖磷酸化作用和糖原的贮存显著高于非缺乏小鼠,这是肝脏葡萄糖激酶活性降低造成的。饲料中足量及药理剂量的生物素对肝脏葡萄糖激酶活性的影响并不仅限于生物素缺乏小鼠,对糖尿病小鼠和体外培养的小鼠肝细胞同样有效。借助分子生物学技术可以证明生物素的刺激效应发生在转录水平。胰脏葡萄糖激酶是根据血糖浓度变化调节胰岛素分泌、保证体内葡萄糖动态平衡的关键酶。对于离体培养的非生物素缺乏小鼠胰岛细胞,10~1000 nmol·L⁻¹的生物素可以增加葡萄糖激酶活性和其mRNA丰度;同时胰岛素的表达和分泌随生物素的添加而提高。相反,生物素缺乏,胰脏葡萄糖激酶活性和mRNA的丰度降低至对照组的一半^[13]。中间代谢中另一个重要的蛋白质——胰岛素受体也受生物素的调节。有研究发现生物素在转录后提高了胰岛素受体水平。

作为羧化酶辅基,生物素可以有效调节丙酮酸羧化酶(PC)、乙酰辅酶A羧化酶1(ACC1)和2(ACC2)的活性,而它们分别是葡萄糖异生作用关键酶,调节脂肪酸合成和氧化的酶。生物素在mRNA水平调节ACC1的表达,在转录后水平调节PC的表达^[14-15]。

生物素调节中间代谢关键基因的表达这一作用与生物素参与维持机体内葡萄糖和脂质动态平衡的作用相一致。

生物素缺乏与葡萄糖耐量和葡萄糖利用率降低相关。糖尿病人的生物素状态发生了改变,2型糖尿病患者血浆生物素浓度显著低于对照组,血浆生物素水平与空腹血糖浓度呈负相关。每天给予15 mg药理剂量的生物素,提高了淋巴细胞PC、ACC和丙酰辅酶A羧化酶(PCC)的活性;无论糖尿病患者还是健康人,在28 d试验中,PCC和ACC活性提高

了约100%,PC活性提高了约200%^[16]。另一方面,超量的生物素可以改善糖尿病状况。补充生物素降低了患遗传性糖尿病小鼠和诱导的非胰岛素依赖糖尿病小鼠的餐后葡萄糖浓度,改善了其对葡萄糖的耐受性。1型糖尿病患者每天服用16 mg生物素,共1周,高血糖得到降低。2型糖尿病患者每天口服9 mg生物素,服用1个月,空腹血糖浓度降低45%。还有研究发现,服用生物素15 mg·d⁻¹,28 d后,葡萄糖和胰岛素浓度显著降低^[17]。

2.1.2 调节血脂水平

20世纪60年代的研究就报道了生物素与脂质代谢的关系,指出天然型生物素缺乏小鼠易患高血脂,其血浆脂质水平与生物素水平呈负相关,这种现象在人类也同样发现。药理剂量的生物素可以降低血脂浓度。试验表明健康志愿者口服生物素后血脂浓度降低。动脉粥样硬化和高脂血症病人每天服用5 mg生物素,4周后高胆固醇血症降低。Báez-Saldana等研究发现,4个糖尿病患者和1名非糖尿病患者,他们的甘油三酯水平比正常水平1.8 mmol·L⁻¹高25%,每天服用15 mg生物素,28 d后,所有试者的高甘油三酯血症都显著降低^[12]。

生物素在碳水化合物代谢中的作用及其药理剂量的无毒害性,显示出生物素用于治疗高血糖和高血脂症、预防肥胖等方面将会有很大的应用前景。

2.2 对免疫的作用

以动物生理学、动物生物化学、免疫学等学科为基础,人们不断发现营养物质的生物学新功能。近几十年来对生物素的研究发现,生物素对免疫功能有着重要的作用。

2.2.1 生物素促进免疫器官生长

早期对鸡和鼠进行的试验表明,生物素缺乏时,³²P结合进入RNA和DNA被抑制,造成脾脏细胞分裂能力和器官的DNA含量下降,细胞增殖速度被抑制。以小鼠为试验动物,生物素缺乏组的胸腺和脾脏中DNA含量显著下降。从胸腺的DNA中结合的胸腺嘧啶脱氧核苷(³H-CH]+TdR)来看,正常+生物素处理组高于正常对照组,而生物素缺乏组则低于正常对照组;正常+生物素处理组的胸腺DNA周转代谢速率高于正常对照组,而生物素缺乏组则低于正常对照组;从肠道淋巴结组织DNA中结合的³H-CH]+TdR来看,正常+生物素处理组高于正常对照组,生物素缺乏组低于正常对照组;

正常+生物素处理组的 DNA 周转代谢速率高于正常对照组。从脾脏 DNA 中结合的 [^3H -CH] ^3TdR 来看,生物素缺乏组低于正常对照组,但缺乏+生物素处理组和正常+生物素处理组则高于正常对照组;缺乏组 DNA 周转代谢速率低于正常对照组,而缺乏+生物素处理组的则高于正常对照组。由此可见,生物素缺乏将降低免疫器官中的 DNA 含量和 DNA 的周转代谢速度,在正常水平上进一步添加生物素,能进一步促进免疫器官的 DNA 含量的提高及 DNA 的周转代谢。

生物素缺乏将导致 Lewis 鼠的胸腺大小显著下降和细胞结构的变化,对绵羊红细胞的免疫反应有抑制作用,脾脏中总 T 细胞数、辅助性 T 细胞和抑制性 T 细胞数量没有显著变化,但总 T 细胞数、辅助性 T 细胞表现为上升趋势;对髓鞘碱性蛋白的传入免疫反应有抑制作用。于会民等研究表明,添加生物素可促进肉仔鸡脾脏细胞的增殖,促进免疫器官的发育,提高其质量指数^[18]。对培养的淋巴细胞以及对大鼠和小鼠活体免疫反应的研究表明,多种免疫细胞的正常功能都需要生物素,这些功能包括抗体的产生、免疫学反应性、预防脓毒血症、巨噬细胞功能、T 细胞和 B 细胞分化、成熟,免疫应答和 T-细胞的细胞毒反应等。

2.2.2 生物素提高淋巴细胞增值率

以 220 和 440 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的浓度在饲料中添加生物素,可以极显著提高断奶后仔猪对绵羊红细胞的免疫能力。缺乏生物素会降低淋巴细胞的增殖率^[19]。饲料缺乏生物素 16 周后的小鼠,表面免疫球蛋白表达率从 47%(对照和添加组)降到 27%(生物素缺乏组); CD3^+ 细胞从 42%(对照和添加组)上升到 54%(生物素缺乏组);生物素缺乏组对丝裂原诱导的脾细胞增殖率显著低于对照组。生物素的添加显著提高增殖细胞核抗原(PCNA)基因的表达水平,显著提高血液中 B 淋巴细胞的转化效率($P<0.05$),以及脾脏中 T 淋巴细胞($P<0.05$)和 B 淋巴细胞的转化效率,显著降低血液中表达 CD3^+ 的细胞含量($P<0.05$)^[6]。脾脏作为外周免疫器官,在机体免疫反应中发挥着非常重要作用,所以添加生物素可通过 PCNA 基因的 mRNA 表达的增加,提高 PCNA 水平和 DNA 的复制,促进脾脏细胞的增殖与分化,改善脾脏的代谢状况,增强脾脏功能的发挥,进而调节机体的免疫功能。

2.2.3 生物素对细胞因子基因表达的影响

生物素可以在基因转录水平影响一些细胞因子的基因表达。Zempleni 证实在有丝分裂原刺激下增殖的人外周血淋巴细胞对生物素的摄取量显著增加^[20]。尽管与添加生物素相比,缺乏生物素会降低 IL-2 基因的表达量,但给健康成年人补充药理剂量的生物素,每天摄入 3.1 μmol 的生物素,连续 14 d,分离外周血单核细胞进行培养,发现 IL-1 β 和 IL-2 的分泌显著降低^[20]。Manthey 等用 Jurkat 细胞进行研究,结果发现 IL-2 的含量与培养液中生物素浓度呈负相关^[19]。

后来的一些研究解释了缺乏生物素时 IL-2 基因表达降低而 IL-2 的净分泌量增加的现象: Jurkat 细胞表达编码 IL-2 和 IL-2 受体 α 和 γ 的基因,而 IL-2 和 IL-2 受体 γ 基因的表达都依赖于 Jurkat 细胞内的生物素^[11]。缺乏生物素的细胞中 IL-2 受体 γ 基因表达的下降导致 IL-2 内摄的降低。虽然 IL-2 基因表达下降,但 IL-2 细胞内摄的降低使生物素缺乏的培养液中 IL-2 浓度产生积累。

除 IL-2 之外,人外周血单核细胞(PBMC)内的生物素也影响其他细胞因子的表达。每天添加 8.8 μmol 生物素培养 21 d 后,添加生物素提高了人 PBMC 中干扰素- γ 、IL-1 β 等 mRNA 表达量,减少了 IL-4 的基因表达^[21]。于会民在肉鸡试验中发现,添加生物素可以促进脾脏细胞 IFN- γ 和 IL-2 基因的表达,显著提高其表达产物 mRNA 的表达水平^[18]。

受生物素影响的这些细胞因子在免疫功能中必不可少。如 γ -干扰素具有广谱、间接的非特异性的抗病毒活性,可诱导抗病毒基因如 2, 5 腺嘌呤核苷酸的表达,有广泛的免疫调节作用。IL-2 可活化 CD4^+ 和 CD8^+ T 细胞,促进细胞因子产生;刺激 NK 细胞增殖、活化,诱导 LAK 细胞产生;促进 B 细胞活化、增殖及产生抗体;激活单核-巨噬细胞等。具有显著的抗肿瘤作用,并能抵抗病毒性感染。IL-1 β 使 Th 淋巴细胞活化、成熟,使 B 淋巴细胞克隆扩增;激活 NK 细胞,在炎症反应中结合巨噬细胞和中性粒细胞;另外,IL-1 β 还诱导肝细胞合成急性期蛋白、成骨细胞增殖及成骨细胞产生前列腺素^[21]。IL-4 可介导 B 淋巴细胞的激活和 B 淋巴细胞的类别转换,如免疫球蛋白的类别转换。

3 小 结

生物素除在生产中可以提高动物生产性能外,

也已用于人类糖尿病的治疗。迄今为止,对生物素的作用机理研究已经起步。随着人们对生物素认识的逐步深入,生物素作为动物营养中不可缺少的添加剂,其越来越多的作用将逐渐被揭示。可以预见,生物素在动物生产及人类医疗保健中会有着更广阔的应用前景。

[参 考 文 献]

- [1] Komegay E T, van Heugten P H G, Lindemann M D, et al. Effects of biotin and high copper levels on performance and immune response of weanling pigs [J]. *J Anim Sci*, 1989, 67: 1 471-1 477.
- [2] 刘学剑. 生物素的生理功能及其应用进展 [J]. *饲料博览*, 2000 (7): 34-35.
- [3] 曾小玲. 在生长猪饲料中添加生物素的研究 [D]. 广州: 华南农业大学, 1999.
- [4] Giovanna M, Sardi L, Parisini P, et al. The effects of a dietary supplement of biotin on Italian heavy pigs' (160 kg) growth, slaughtering parameters, meat quality and the sensory properties of cured hams [J]. *Livestock Production Science*, 2005, 93: 117-124.
- [5] 于会民, 蔡辉益, 常文环, 等. 不同生物素添加水平对肉仔鸡生长性能、血清生理生化指标和机体免疫功能的影响 [J]. *中国饲料*, 2004, 21: 9-11.
- [6] Zimmerly C A, Weiss W P. Effects of supplemental dietary biotin on performance of Holstein cows during early lactation [J]. *J Dairy Sci*, 2001, 84: 498-506.
- [7] Enjalbert F, Nicot M C, Packington A J. Effects of peripartum biotin supplementation of dairy cows on milk production and milk composition with emphasis on fatty acids profile [J]. *Livestock Science*, 2008, 114: 287-295.
- [8] Christodoulou V, Bampidis V A, Lymberopoulos A G, et al. Effect of supplemental dietary biotin on performance of lactating ewes [J]. *Animal Feed Science and Technology*, 2006, 130: 268-276.
- [9] 张晋辉, 李宇丘, 李兰胜, 等. 不同生物素水平对肉鸡生长性能和腿病发生率的影响 [J]. *饲料研究*, 1998(12): 1-3.
- [10] Bampidis V A, Lymberopoulos A G, Christodoulou V, et al. Impacts of supplemental dietary biotin on lameness in sheep [J]. *Animal Feed Science and Technology*, 2007, 134: 162-169.
- [11] Rodriguez-Melendez R, Camporeale G, Griffin J B, et al. Interleukin-2 receptor -dependent endocytosis depends on biotin in Jurkat cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2003, 284: 415-421.
- [12] Bález-Saldana A, Ortega E. Biotin deficiency accelerates thymus involution, blocks thymocyte maturation and decreases nose-rump length in mice [J]. *J Nutr*, 2004, 134: 1979-1987.
- [13] Romero-Navarro C, Cabrera-Valladares G, German M S, et al. Biotin regulation of pancreatic glucokinase and insulin in primary cultured rat islets and in biotin deficient rats [J]. *Endocrinology*, 1999, 140: 4 595-4 600.
- [14] Solorzano-Vargas S, Pacheco-Alvarez D, Leon-Del-Rio A. Holocarboxylase synthetase is an obligate participant in biotin-mediated regulation of its own expression and of biotin-dependent carboxylases mRNA levels in human cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99: 5 325-5 330.
- [15] Rodriguez-Melendez R, Cano S, Mendez S T, et al. Biotin regulates the genetic expression of holocarboxylase synthetase and mitochondrial carboxylases in rats [J]. *J Nutr*, 2001, 131: 1909-1913.
- [16] Bález-Saldana A, Zendejas-Ruiz I, Revilla-Monsalve C, et al. Effects of biotin on pyruvate carboxylase, acetyl-CoA carboxylase, propionyl CoA carboxylase, and markers for glucose and lipid homeostasis in type 2 diabetic patients and in nondiabetic subjects [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79: 238-243.
- [17] Fernandez-Mejia Cristina C, Zendejas-Ruiz I, Revilla Monsalve C, et al. Biotin treatment increases insulin sensitivity in type 2 diabetics [C]. *American Diabetes Association 63rd Scientific Sessions Diabetes*, 2003, 52(Suppl): 459.
- [18] 于会民, 蔡辉益, 常文环, 等. 生物素对肉仔鸡免疫器官的发育、机体免疫功能和神经内分泌激素的影响 [J]. *畜牧兽医学报*, 2005, 36(10): 1006-1013.
- [19] Manthey K C, Griffin J B, Zemleni J. Biotin supply affects expression of biotin transporters, biotinylation of carboxylases, and metabolism of interleukin-2 in Jurkat cells [J]. *J Nutr*, 2002, 132: 887-892.
- [20] Zemleni J, Helm R M, Mock D M. *In vivo* biotin supplementation at a pharmacologic dose decreases proliferation rates of human peripheral blood mononuclear cells and cytokine release [J]. *J Nutr*, 2001, 131: 1 479-1 484.
- [21] Kim C H, Kang B S, Lee T K, et al. IL-1beta regulates cellular proliferation, prostaglandin E2 synthesis, plasminogen activator activity, osteocalcin production, and bone resorptive activity of the mouse calvarial bone cells [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2002, 24: 395-407.